

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004825

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: PCT/JP2004/004000  
Filing date: 24 March 2004 (24.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

22. 3. 2005

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2004年 3月24日

出 願 番 号  
Application Number:

PCT/JP2004/004000

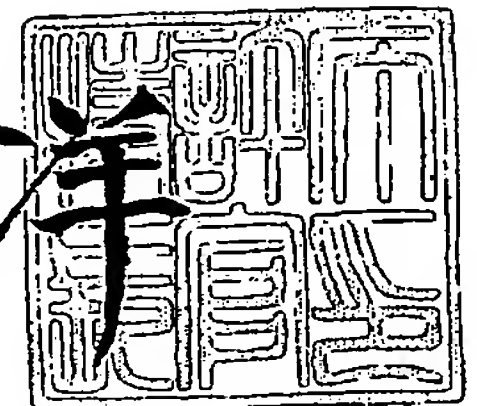
出 願 人  
Applicant(s):

キッセイ薬品工業株式会社  
山崎 芳伸  
小嶋 正三

2005年 4月21日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証平 17-500146

理官庁用写し

## 特許協力条約に基づく国際出願

## 願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理官庁記入欄	
国際出願番号	PCT/JP2004/004000
国際出願日	24.3.2004
(受付印)	PCT International Application 日 本 国 特 許 庁
出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字)	PCT-A0412-00

第I欄 発明の名称  
頻尿または尿失禁の予防または治療用医薬組成物

第II欄 出願人 ☐ この欄に記載した者は、発明者でもある。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

キッセイ薬品工業株式会社  
KISSEI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

〒399-8710 日本国長野県松本市芳野19番48号  
19-48,Yoshino,Matsumoto-shi,Nagano 399-8710 JAPAN

電話番号:  
0263-25-9081

ファクシミリ番号:  
0263-28-2680

加入電信番号:

出願人登録番号:  
000104560

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☒ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第III欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

山崎 芳伸 YAMAZAKI Yoshinobu

〒399-8304 日本国長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1  
キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
c/o Central Research Laboratories,Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,  
4365-1,Oaza Kashiwabara,Hotaka-machi,Minamiazumi-gun,Nagano  
399-8304 JAPAN

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したときは、  
以下に記入しないこと)

出願人登録番号:

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が縦欄に記載されている。

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☐ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

キッセイ薬品工業株式会社 知的財産部  
KISSEI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.  
INTELLECTUAL PROPERTY

〒399-8710 日本国長野県松本市芳野19番48号  
19-48,Yoshino,Matsumoto-shi,Nagano 399-8710 JAPAN

電話番号:  
0263-25-9081

ファクシミリ番号:  
0263-28-2680

加入電信番号:

代理人登録番号:

☒ 通知のためのあて名:代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

第 III 欄の続き その他の出願人又は発明者	
この様式を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) <b>小嶋 正三 KOJIMA Masami</b>  <b>〒399-8304 日本国長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1</b> <b>キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内</b> <b>c/o Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,</b> <b>4365-1, Oaza Kashiwabara, Hotaka-machi, Minamiazumi-gun, Nagano</b> <b>399-8304 JAPAN</b>	この欄に記載した者は次に該当する: <input type="checkbox"/> 出願人のみである。 <input checked="" type="checkbox"/> 出願人及び発明者である。 <input type="checkbox"/> 発明者のみである。 (ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと) 出願人登録番号:
国籍 (国名): <b>日本国 JAPAN</b>	住所 (国名): <b>日本国 JAPAN</b>
この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: <input type="checkbox"/> すべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国を除くすべての指定国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国のみ <input type="checkbox"/> 追記欄に記載した指定国	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)	この欄に記載した者は次に該当する: <input type="checkbox"/> 出願人のみである。 <input type="checkbox"/> 出願人及び発明者である。 <input type="checkbox"/> 発明者のみである。 (ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと) 出願人登録番号:
国籍 (国名):	住所 (国名):
この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: <input type="checkbox"/> すべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国を除くすべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国のみ <input type="checkbox"/> 追記欄に記載した指定国	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)	この欄に記載した者は次に該当する: <input type="checkbox"/> 出願人のみである。 <input type="checkbox"/> 出願人及び発明者である。 <input type="checkbox"/> 発明者のみである。 (ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと) 出願人登録番号:
国籍 (国名):	住所 (国名):
この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: <input type="checkbox"/> すべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国を除くすべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国のみ <input type="checkbox"/> 追記欄に記載した指定国	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)	この欄に記載した者は次に該当する: <input type="checkbox"/> 出願人のみである。 <input type="checkbox"/> 出願人及び発明者である。 <input type="checkbox"/> 発明者のみである。 (ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと) 出願人登録番号:
国籍 (国名):	住所 (国名):
この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: <input type="checkbox"/> すべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国を除くすべての指定国 <input type="checkbox"/> 米国のみ <input type="checkbox"/> 追記欄に記載した指定国	
<input type="checkbox"/> その他の出願人又は発明者が他の欄に記載されている。	

## 第V欄 国の指定

この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願日に拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。

しかしながら、以下の国については指定をせず、その国の国内保護を求めない。

☐ DE ドイツについては指定をしない

☐ KR 韓国については指定をしない

☐ RU ロシアについては指定をしない

(上記のチェック欄は、それらの国々の国内法令に基づき、国際出願が主張する優先権主張の基礎となる先の国内出願の効果が消滅することを避けることを目的に、当該国の指定を除外するときに使用することができる。しかし、いったん除外した指定は、それを変更することはできない。これらの国及びそのような制度を有する国が持つ国内法令手続の結果に関しては、第V欄の備考を参照。)

## 第VI欄 優先権主張

以下の先の出願に基づく優先権を主張する：

先の出願日 (日、月、年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願：パリ条約同盟国名又は WTO加盟国名	広域出願：*広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1)				
(2)				
(3)				

☐ 他の優先権の主張(先の出願)が追記欄に記載されている。

上記の先の出願(ただし、本願出願の受理官庁に対して出願されたものに限り)のうち、以下のものについて、出願書類の認証原本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁(日本特許庁の長官)に対して請求する

☐ すべて ☐ 優先権(1) ☐ 優先権(2) ☐ 優先権(3) ☐ その他は追記欄参照

\*先の出願がARIPO出願である場合には、当該先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国若しくは世界貿易機関の加盟国の少なくとも1ヶ国を表示しなければならない(規則4.10(b)(ii))：.....

## 第VII欄 国際調査機関

国際調査機関(ISA)の選択(2以上の国際調査機関が国際調査を実施することが可能な場合、いずれかを選択し二文字コードを記載。)

ISA/J P

先の調査結果の利用請求：当該調査の照会(先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合)

出願日(日、月、年)

出願番号

国名(又は広域官庁名)

## 第VIII欄 申立て

この出願は以下の申立てを含む。(下記の該当する欄をチェックし、右にそれぞれの申立て数を記載)

申立て数

- ☐ 第VIII欄(i) 発明者の特定に関する申立て : \_\_\_\_\_
- ☐ 第VIII欄(ii) 出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て : \_\_\_\_\_
- ☐ 第VIII欄(iii) 先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て : \_\_\_\_\_
- ☐ 第VIII欄(iv) 発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合) : \_\_\_\_\_
- ☐ 第VIII欄(v) 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て : \_\_\_\_\_

4 頁

## 第IX欄 照合欄：出願の言語

この国際出願は次のものを含む。

- (a) 紙形式での枚数  
 願書（申立てを含む）..... 4 枚  
 明細書（配列表または配列表に関連するテーブルを除く）... 7 枚  
 請求の範囲..... 1 枚  
 要約書..... 1 枚  
 図面..... 1 枚  
 小 計..... 14 枚  
 配列表..... 0 枚  
 配列表に関連するテーブル..... 0 枚  
 いずれも、紙形式での出願の場合はその性質  
 コンピュータ読み取り可能な形式の有無を問わない  
 下記(イ)参照  
 合 計..... 14 枚

(b) ☐ コンピュータ読み取り可能な形式のみの  
 （実施細則第 801 号(a)(i)）

- (i) ☐ 配列表  
 (ii) ☐ 配列表に関連するテーブル

(c) ☐ コンピュータ読み取り可能な形式と同一の  
 （実施細則第 801 号(a)(ii)）

- (i) ☐ 配列表  
 (ii) ☐ 配列表に関連するテーブル

媒体の種類（フロッピーディスク、CD-ROM、CD-R、その他）  
 と枚数

- ☐ 配列表.....  
☐ 配列表に関連するテーブル.....  
 （追加的写しは右欄 9. (i) または 10(ii) に記載）

この国際出願には、以下にチェックしたものが添付されている。

- |  |   |   |
|--|---|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙   | 数 | 1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面  |   | 1 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込を証明する書面  |   | 1 |
| 2. <input type="checkbox"/> 個別の委任状の原本  |   |   |
| 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の原本   |   |   |
| 4. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し（あれば包括委任状番号）   |   |   |
| 5. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の欠陥についての説明書  |   |   |
| 6. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第VI欄の（ ）の番号を記載する）：   |   |   |
| 7. <input type="checkbox"/> 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する）：   |   |   |
| 8. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面  |   |   |
| 9. <input type="checkbox"/> コンピュータ読み取り可能な配列表<br>（媒体の種類と枚数も表示する）  |   |   |
| (i) <input type="checkbox"/> 規則 18 の 8 に基づき提出する国際調査のための写し<br>（国際出願の一部を構成しない）                           |   |   |
| (ii) <input type="checkbox"/> （左欄(a)(i)又は(ii)にレ印を付した場合のみ）<br>規則 18 の 8 に基づき提出する国際調査のための写しを含む追加的写し      |   |   |
| (iii) <input type="checkbox"/> 国際調査のための写しの同一性、又は左欄に記載した配列表を含む写しの同<br>一性についての陳述書を添付                     |   |   |
| 10. <input type="checkbox"/> コンピュータ読み取り可能な配列表に関連するテーブル<br>（媒体の種類と枚数も表示する）                              |   |   |
| (i) <input type="checkbox"/> 実施細則第 802 号の 4 に基づき提出する国際調査のための写し<br>（国際出願の一部を構成しない）                      |   |   |
| (ii) <input type="checkbox"/> （左欄(a)(i)又は(ii)にレ印を付した場合のみ）<br>実施細則第 802 号の 4 に基づき提出する国際調査のための写しを含む追加的写し |   |   |
| (iii) <input type="checkbox"/> 国際調査のための写しの同一性、又は左欄に記載した配列表に関連したテ<br>ーブルを含む写しの同一性についての陳述書を添付            |   |   |
| 11. <input type="checkbox"/> その他（書類名を具体的に記載）：  |   |   |

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の言語： 日本語。

## 第X欄 出願人、代理人又は共通の代表者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

キッセイ薬品工業株式会社



## 受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

24. 3. 2004

3. 国際出願として提出された書類を補充する書面又は図面であって  
その後期間内に受理されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第 11 条（2）に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された  
国際調査機関

ISA/JP

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に  
調査用写しを送付していない。

## 2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

## 国際事務局記入欄

記録原本の受理の日：

様式 PCT/RO/101（最終用紙）（2004 年 1 月版）

願書の備考参照



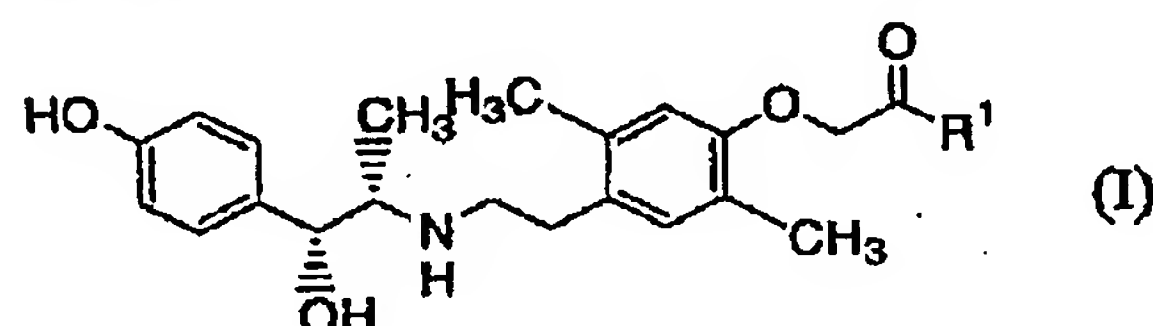
## 明細書

## 頻尿または尿失禁の予防または治療用医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は、頻尿または尿失禁の予防または治療に有用な医薬組成物に関するものである。

更に詳しく述べれば、本発明は、一般式



- 10 (式中の  $R^1$  は水酸基または低級アルコキシ基である) で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩と、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体 (以下、 $\alpha_1$ -AR) 遮断薬とを組み合わせる使用、頻尿または尿失禁の予防または治療用の医薬組成物に関するものである。

## 15 背景技術

- 近年、高齢化が進み、排尿における QOL に対する関心が高まるのに伴い、頻尿、尿失禁等の下部尿路症状を訴える人が増加している。下部尿路症状を来す疾患は、非常に多岐にわたるが、頻尿、尿失禁を主訴として医療機関を受診する高齢者が多い。現在、頻尿、尿失禁の治療は、排尿習慣をつける時間排尿、骨盤底筋体操、もしくは患者教育等による行動療法と、薬物療法との併用が一般的である。しかし、薬物療法の中心となる抗コリン剤は、口渇、便秘、排出障害、中枢神経症状等の副作用が危惧され、治療を継続できなかったり、治療効果が不十分な場合がある (Scope、ファルマシア株式会社、2003 年、第 42 巻、第 1 号、p.14-15)。

- 25 一方、優れた  $\beta_3$  アドレナリン受容体 (以下、 $\beta_3$ -AR) 刺激作用を有する本

発明の前記一般式 (I) で表されるフェノキシ酢酸誘導体を含む一連の化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩が開発され、膀胱排尿筋を弛緩させて膀胱容量を増加させ蓄尿量を増加させる作用を発揮することによる、頻尿、尿失禁等の新しい予防または治療薬が提案されている (国際公開 00/02846 号公報)。

- 5      また、前立腺、尿道等の平滑筋には主として  $\alpha 1$ -AR が分布し、また、前立腺肥大により  $\alpha 1$ -AR が増加するが、 $\alpha 1$ -AR 遮断薬は、 $\alpha 1$ -AR 遮断作用により尿道平滑筋を弛緩させるため、尿道抵抗を改善することが知られている。例えば、シロドシンでは、前立腺肥大を伴う排尿困難症 (例えば、国際公開 99/15202 号公報)、タムスロシンでは、前立腺肥大を伴う排尿困難症 (特公昭 62-52742 10 号公報) の他、下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害 (特開 2001-288115 号公報)、神経因性膀胱に伴う排出障害 (国際公開 00/00187 号公報)、ウラビジルでは、神経因性膀胱に伴う排尿障害 (医薬ジャーナル、医薬ジャーナル社、1997 年、第 33 巻、S-1 号、p.193-197) に対する有用性について、それぞれ報告されている。しかしながら、以上の文献等には、これらの  $\alpha 1$ -AR 遮断薬が、膀胱内圧を低下させる作用については全く報告されておらず、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物と組み合わせて使用することによる特段の有用性も全く示唆されていない。

- 20       $\beta$  アドレナリン受容体刺激薬と  $\alpha$  アドレナリン受容体遮断薬の併用については、例えば、国際公開 02/069906 に、泌尿生殖器の疼痛、炎症等への使用が記載されているが、頻尿、尿失禁に関する記載はなく、これらの症状に対して、 $\beta 3$ -AR 刺激作用を有する本発明の前記一般式 (I) で表される化合物と  $\alpha 1$ -AR 遮断薬との組合せが顕著な効果を奏することを示唆する記載も全くない。

- 25      以上のように、上記文献には、 $\beta 3$ -AR 刺激作用を有する前記一般式 (I) で表される化合物と  $\alpha 1$ -AR 遮断薬との組み合わせが、膀胱内圧を顕著に低下させ、頻尿または尿失禁の予防または治療に非常に有用であることは、何らの記載も示唆もない。

このような状況において、今後さらに高齢化が進むにつれ、患者数とともに重症例も増加することが予想されるため、頻尿や尿失禁に対する新規な予防ま



たは治療方法についての提案が、ますます強く囑望されている。

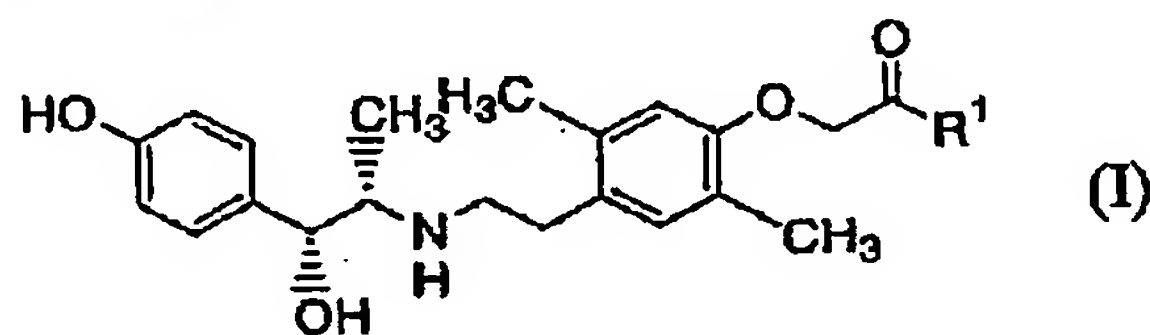
### 発明の開示

- 本発明者らは、頻尿や尿失禁に対する新規な予防または治療方法につき鋭意  
 5 研究した結果、前記一般式 (I) で表される化合物と、 $\alpha 1$ -AR 遮断薬との組合  
 わせが、予想外に顕著な膀胱内圧低下作用を発揮し、頻尿または尿失禁の予防  
 または治療に極めて有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

- 本発明は、下記フェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩  
 と  $\alpha 1$ -AR 遮断薬とを組み合わせる使用することにより、優れた膀胱内圧低下作  
 10 用を発揮する、優れた頻尿または尿失禁の予防または治療用の医薬組成物を提  
 供するものである。

すなわち本発明は、

#### (1) 一般式



- 15 (式中の  $R^1$  は水酸基または低級アルコキシ基である) で表されるフェノキシ酢  
 酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩と、 $\alpha 1$ -AR 遮断薬とを組み合わせ  
 て使用する頻尿または尿失禁の予防または治療用の医薬組成物；

- (2) 前記一般式 (I) で表される化合物が、(–) –2– [4– [2– [(1S, 2R)  
 –2–ヒドロキシ–2– (4–ヒドロキシフェニル) –1–メチルエチル] アミノ]  
 20 エチル] –2, 5–ジメチルフェノキシ] 酢酸エチルである、前記 (1) 記載の医  
 薬組成物；

- (3)  $\alpha 1$ -AR 遮断薬が、タムスロシン、シロドシンおよびそれらの薬理学的に  
 許容される塩から選択される化合物である、前記 (1) または (2) 記載の医薬  
 組成物；等に関するものである。

- 25 本発明を詳細に述べれば、下記の麻醉下ラット膀胱内圧試験において、前記

一般式 (I) で表される化合物と  $\alpha 1$ -AR 遮断薬の併用投与は、単剤投与に比して顕著な膀胱内圧低下作用を発揮した。このように、本発明の医薬組成物は、優れた膀胱弛緩作用を発揮し、膀胱容量を増加させ、蓄尿量を増加させることができる。それ故、本発明の医薬組成物は、頻尿または尿失禁の予防または治療剤として極めて有用である。

本発明の医薬組成物は、膀胱内圧を顕著に低下させるため、頻尿または尿失禁の予防または治療に最適である。具体的には、頻尿または尿失禁としては、例えば、神経性頻尿症、夜間頻尿症、前立腺肥大などにおける頻尿症もしくは尿失禁、特発性頻尿症もしくは尿失禁等のほか、神経因性膀胱機能障害、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性または急性膀胱炎、慢性または急性前立腺炎等に伴う頻尿や尿失禁が挙げられる。

本発明で組み合わせて使用する医薬組成物は、極めて強力な効果を発揮することができるため、単剤では効果が不十分な患者や、当該疾患に使用する薬剤の減量を望む患者等に対しても、有効な治療剤となることが期待できる。

本発明において、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等炭素数 1~6 の直鎖状および分枝状のアルコキシ基をいう。

前記一般式 (I) で表される化合物において、好ましい化合物としては、例えば、(一) -2- [4- [2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] -2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル (化合物 1) およびその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

前記一般式 (I) で表される化合物の製法は種々知られており、文献記載の方法等により製造することができる (例えば、国際公開 00/02846 号公報参照)。

前記一般式 (I) で表される化合物は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、

クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物やそれらの結晶多形も含まれる。

また、前記一般式 (I) で表される化合物と組み合わせて使用できる  $\alpha 1$ -AR 遮断薬としては、例えば、タムスロシン、プラゾシン、テラゾシン、ナフトビ  
10 ジル、シロドシン等を挙げることができ、それらの薬理学的に許容される塩として使用することもできる。好ましくは、タムスロシン、シロドシンおよびそれらの薬理学的に許容される塩を挙げることができる。これらの薬剤については、 $\alpha 1$ -AR に選択性が高いため、副作用発現のリスクが低減されることが期待される。

15 前記一般式 (I) で表される化合物と上記  $\alpha 1$ -AR 遮断薬とを組み合わせ使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の医薬組成物とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせ  
20 せた投与形態を含む。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のも  
のが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤等を挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

25 これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。ま

た、他の薬剤を組み合わせる使用の場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を上記  $\alpha 1$ -AR 遮断薬と組み合わせる使用の場合は、患者の体重、年齢、性別、疾患の程度、組み合わせる使用される  $\alpha 1$ -AR 遮断薬の効果等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人 1 日当たり概ね 1~1000 mg の範囲で、非経口投与の場合は、成人 1 日当たり概ね 0.01 mg~100 mg の範囲であり、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と組み合わせる使用される上記  $\alpha 1$ -AR 遮断薬の投与量は、薬剤ごとに、投与ルート、疾患の症状、対象患者の体重、年齢、性別等を考慮して適宜決定される。例えば、通常経口投与の場合成人 1 日当たり有効成分は、ナフトピジルで概ね 25~150 mg、塩酸プラゾシンで概ね 1~12 mg、塩酸タムスロシンで概ね 0.1~0.8 mg、シロドシンで概ね 1~16 mg であり、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

なお、本発明の組合せ医薬組成物は、必要に応じて、更に他の排尿障害治療薬と同時にまたは時間をおいて併用してもよい。他の排尿障害治療薬としては、例えば、抗コリン薬、 $\beta 2$  アドレナリン受容体アゴニスト、エストロゲン製剤、中枢神経作用薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬等）、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、カリウムチャネルオープナー、パニロイド受容体アゴニスト、バソプレッシン 2 受容体アゴニスト、GABA 受容体アゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、抗アレルギー薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、NO 合成阻害薬などが挙げられる。

25

#### 実施例

本発明の内容を以下の実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## 実施例 1

## 麻酔下ラット膀胱内圧試験

- 5 雄性ラットをウレタン麻酔し、気管、大腿静脈カニューレを挿入した。腹部を正中切開し、両側尿管を結紮し、結紮部の中極端を切開した。尿道結紮後、膀胱頂部よりカニューレを挿入し、三方活栓を介し加温した生理食塩液を膀胱内圧が約 10 cmH<sub>2</sub>O となるように注入した。膀胱カニューレの他端に圧トランスデューサーを接続し、膀胱内圧を測定した。大腿静脈カニューレより塩酸ミドドリン 3 mg/kg を投与した。塩酸ミドドリン投与 10 分後、塩酸タムスロシン (5 µg/kg, iv) または化合物 1 (10 µg/kg, iv) を静脈内投与し、単独投与による膀胱内圧低下作用を検討した。次に、塩酸タムスロシン (5 µg/kg, iv) を投与した標本に、投与 15 分後に化合物 1 (10 µg/kg, iv) を静脈内投与し、併用効果を検討した。最後にイソプロテレノールを 10 µg/kg 静脈内投与し、その最大低下作用を 100% とした。その結果、図 1 に示したとおり、ラット膀胱内圧低下作用は、塩酸タムスロシン単独、化合物 1 単独、塩酸タムスロシンと化合物 1 併用で、それぞれ 26%、37%、74% であった。

## 図面の簡単な説明

- 20 図1は、麻酔下ラットにおける各薬物の膀胱内圧低下作用を示す。棒グラフは、左から塩酸タムスロシン単独、化合物1単独、塩酸タムスロシンと化合物1併用のデータを示す。縦軸は、膀胱内圧低下作用を、イソプロテレノールによる最大低下作用に対する百分率で示す。

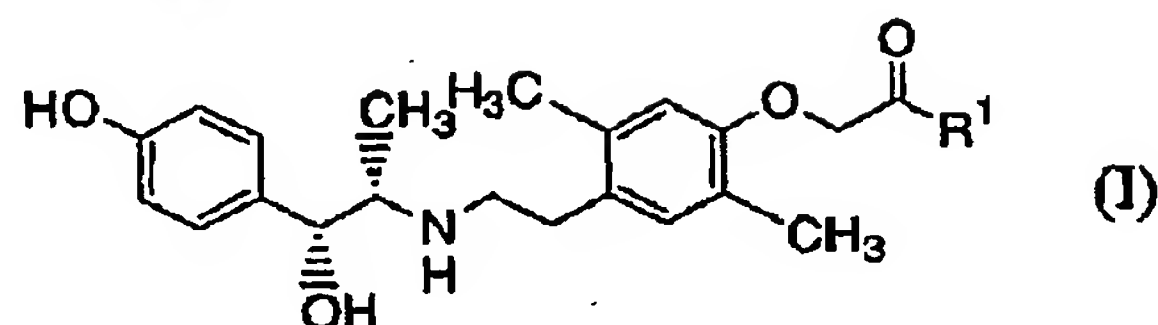
## 産業上の利用可能性

- 25 前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、 $\alpha$  1-AR遮断薬とを組み合わせる使用医薬組成物は、優れた膀胱内圧低下作用を発揮する。それ故、本発明により、頻尿または尿失禁に極めて有用な予防または治療剤を提供することができる。



## 請求の範囲

## 1. 一般式



5 (式中の  $R^1$  は水酸基または低級アルコキシ基である) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断薬と組み合わせて使用する、頻尿または尿失禁の予防または治療用の医薬組成物。

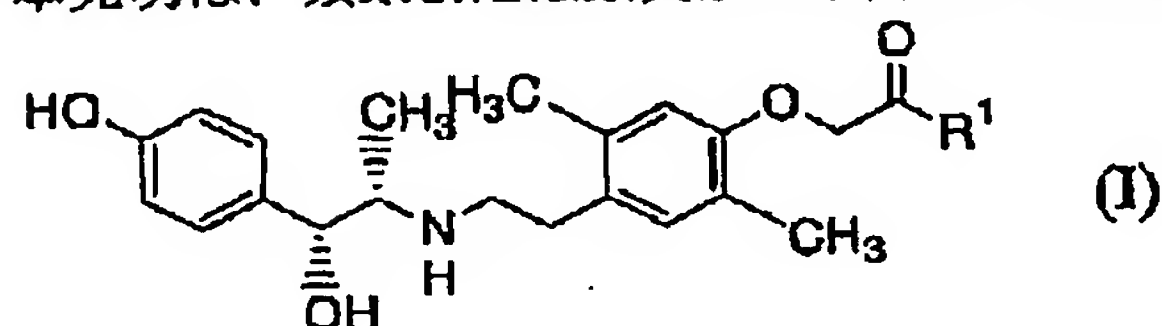
10 2. 一般式 (I) で表される化合物が、(−) −2− [4− [2− [[(1S, 2R) −2−ヒドロキシ−2− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メチルエチル] アミノ] エチル] −2, 5−ジメチルフェノキシ] 酢酸エチルである、請求項 1 記載の医薬組成物。

15 3.  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断薬が、タムスロシン、シロドシンおよびそれらの薬理学的に許容される塩から選択される化合物である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。



## 要約書

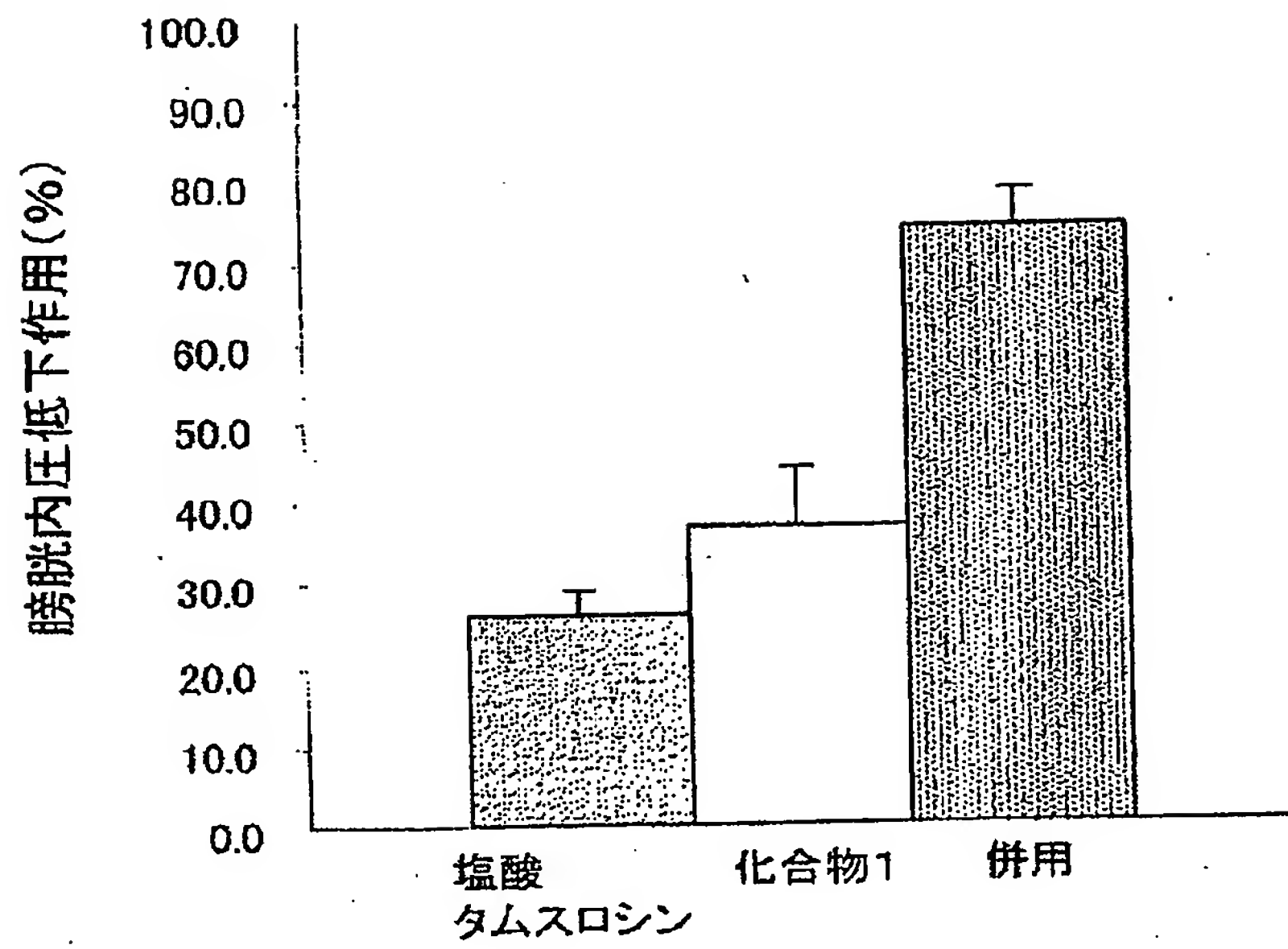
本発明は、頻尿または尿失禁の予防または治療に有用な、一般式



- 5 (式中の R1 は水酸基または低級アルコキシ基である) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を、 $\alpha 1$  アドレナリン受容体遮断薬と組み合わせて使用する医薬組成物に関するものである。

1/1

第1図



From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KISSEI PHARMACEUTICAL, CO., LTD.  
INTELLECTUAL PROPERTY  
19-48, Yoshino,  
Matsumoto-shi, Nagano 3998710  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 07 June 2005 (07.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference PCT-A0514-00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP05/004825	International filing date (day/month/year) 17 March 2005 (17.03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 24 March 2004 (24.03.2004)
Applicant	KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
24 March 2004 (24.03.2004)	PCT/JP2004/004000	JP	12 May 2005 (12.05.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer  Blanchet Patricia  Facsimile No. +41 22 338 90 90 Telephone No. +41 22 338 9655
---	--